



Centro Universitário de Brasília - UniCEUB
Faculdade de Ciências da Educação e Saúde

Maria Fernanda Bueno Loria

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA ASSOCIADA
À COVID-19 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTE**

Brasília - DF

2020

Maria Fernanda Bueno Loria

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA ASSOCIADA
À COVID-19 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Monografia apresentada à Faculdade de
Ciências da Educação e Saúde para
obtenção do grau de Bacharel em
Medicina.

Orientador: Dra. Thaís Mendonça Barbosa

Brasília - DF

2020

Maria Fernanda Bueno Loria

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA ASSOCIADA
À COVID-19 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Monografia apresentada à Faculdade de
Ciências da Educação e Saúde para
obtenção do grau de Bacharel em
Medicina.

Orientador: Dra. Thaís Mendonça Barbosa

Brasília, 21 de setembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: _____

Dra. Thaís Mendonça Barbosa

1º Examinador: _____

Dra. Annelyse de Araújo Pereira

2º Examinador: _____

Dra. Samanta Hosokawa Dias de Nova Rocha

Nasci e cresci em uma família cheia de amor e caráter. Meus pais educaram eu e minhas irmãs para sermos mulheres justas, gentis e a lutarmos sempre pelas mais altas posições na vida. Este trabalho simboliza a finalização de mais uma etapa na minha vida: minha formação acadêmica. Essa é uma conquista que não foi alcançada só com meu esforço. Sem o apoio incondicional da minha família desde o meu nascimento, sem o incentivo que os meus pais sempre depositaram em mim e sem o amor à medicina que compartilho com minhas irmãs, chegar até aqui seria uma tarefa árdua. Esse trabalho (e o meu diploma) é dedicado à vocês. Obrigada por sempre serem presentes, mesmo com a distância física.

“Que possa o Senhor estar entre nós enquanto estivermos separados uns dos outros”. Gênesis, 31:49.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus por me dar a oportunidade de concluir um sonho. Sou muito grata à vida e à saúde que Ele me proporcionou.

Agradeço também à minha família. Meu porto seguro a todos os momentos. Sei que sempre posso recorrer à vocês.

Agradeço, especialmente, à minha Irmã Gabriela. Seu amor à Pediatria quebrou barreiras em mim. Com ela aprendi a enxergar a pureza de uma criança e a felicidade que é ver a recuperação de um paciente pediátrico.

Por fim, agradeço imensamente à Dra Thaís Mendonça Barbosa. Além de uma médica exemplar, é uma excelente professora. Disposta sempre a ajudar seus alunos, se empenha sempre em tirar nossas dúvidas e ministra aulas com maestria. Esse trabalho só pôde ser realizado com seu apoio e incentivo ao estudo.

RESUMO

A pandemia por coronavírus (COVID-19) ganhou uma proporção rápida e gerou graves preocupações devido à síndrome respiratória aguda grave causada pelo novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2. Estudos envolvendo a população pediátrica estão revelando o perfil de acometimento do coronavírus em crianças e adolescentes e, embora muitas crianças apresentem casos de Covid-19 de forma assintomática, algumas crianças desenvolvem casos graves da doença, necessitando de internação hospitalar e cuidados intensivos para tratamento. Uma série de relatos de casos foram publicadas no mundo, especialmente na Ásia, Europa e América do Norte e América Latina, incluindo o Brasil, descrevendo uma forma mais grave da Covid-19 em crianças e adolescentes: a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Associada à Covid-19 na Criança (MIS-C). A fisiopatologia dessa síndrome ainda não está esclarecida. Acredita-se que uma reação hiperinflamatória através de uma resposta imune inata desregulada seja a causa base dos danos teciduais causados. As características fisiopatológicas e as manifestações clínicas dessa síndrome se assemelha à Doença de Kawasaki. Devido à isso, os protocolos para definição diagnóstica e terapêutica a ser empregada para MIS-C, estão sendo baseados nos pré-existentes para Doença de Kawasaki e nas manifestações laboratoriais identificadas nos pacientes e vem apresentando boas respostas terapêuticas. Ainda há muito o que ser estudado para aprofundar os conhecimentos em relação à MIS-C. Apesar das boas respostas ao tratamento empregado com imunomoduladores e anti-coagulantes, evidências relatam a presença de sequelas, especialmente cardíacas. As crianças que apresentaram essa patologia necessitam de um acompanhamento ambulatorial prolongado após melhora clínica a fim de prevenir e tratar as possíveis consequências dessa hiperinflamação.

Palavras-chave: Covid-19. MIS-C. Kawasaki-like. Hiperinflamação.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. MIS-C: CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO	10
3. EPIDEMIOLOGIA	15
4. FISIOPATOLOGIA	17
5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	19
6. EXAMES COMPLEMENTARES	20
7. MANEJO CLÍNICO	23
7.1. ATENDIMENTO INICIAL	23
7.2. TERAPIA IMUNOMODULADORA	25
7.3. PREVENÇÃO E MANEJO DE COAGULOPATIAS	26
8. ACOMPANHAMENTO APÓS ALTA HOSPITALAR	27
9. CONCLUSÃO	28
10. REFERÊNCIAS	30

1. INTRODUÇÃO

O surto da doença por coronavírus (COVID-19) se espalhou no mundo todo e levantou graves preocupações devido à síndrome respiratória aguda grave causada pelo novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2. A Organização Mundial da Saúde (OMS) elevou o risco de propagação para um nível muito alto e, em 16 de agosto de 2020, o número de casos confirmados em nível global era de 21.294.845 casos com 761.779 mortes⁽¹⁾. Portanto, a COVID-19, doença emergente, tem provocado impactos em todos os setores da sociedade, principalmente nos sistemas de saúde, devido à sua rápida disseminação por todos os continentes, sua capacidade de provocar mortes em populações vulneráveis, além do insuficiente conhecimento científico sobre o vírus, patogenia e tratamento ^(1, 2).

Muitas descobertas estão sendo feitas à respeito da Covid-19 e seus impactos na saúde. Recentemente, estudos envolvendo a população pediátrica estão revelando o perfil de acometimento do coronavírus em crianças e adolescentes. Essa população representa uma pequena parcela dos casos de Covid-19, entre 2,1-7,8% de casos confirmados, de acordo com as estatísticas nacionais de países da Ásia, Europa e América do Norte ⁽¹⁴⁾. No entanto, ainda há uma dificuldade na confiabilidade desses dados, visto que a maioria das crianças estão apresentando quadros assintomáticos da doença, além da falta de comprovação diagnóstica com exames laboratoriais, seja por testes identificadores do vírus ou por testes sorológicos.

Embora muitas crianças apresentem casos de Covid-19 de forma assintomática, algumas crianças desenvolvem casos graves da doença, necessitando de internação hospitalar e cuidados intensivos para tratamento ⁽⁷⁾. Nos últimos meses, uma série de relatos de casos foram publicadas no mundo, especialmente na Ásia, Europa e América do Norte e América Latina, incluindo o Brasil, descrevendo uma forma mais grave da Covid-19 em crianças e adolescentes: a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Associada à Covid-19 na Criança (MIS-C). Esses casos relatam um acometimento grave de crianças que necessitaram de

intervenção hospitalar por um quadro inflamatório intenso, com febre persistente, e que pode levar à choque e falência de múltiplos órgãos.

Apesar de não haver comprovação científica da associação do quadro clínico com a infecção por SARS-CoV-2., há relatos de que maior parte das crianças acometidas tiveram contato com vírus da Covid-19. Um terço dos relatos descritos apresentaram RT-PCR positivo para detecção do coronavírus, enquanto a maioria dos casos revelaram a presença do anticorpo IgG através de exames sorológicos. Tal fato sugere que a MIS-C é principalmente um quadro pós-infeccioso, estando presente geralmente 2 a 6 semanas após o contato com o vírus. Os quadros descritos pelos especialistas ao redor do mundo apresentam semelhanças e diferenças com a apresentação clínica de outras doenças já descritas na população pediátrica, como a Doença de Kawasaki, Síndrome do Choque da Doença de Kawasaki e Síndrome do Choque Tóxico ^(8, 9). Essas patologias também são inflamações multissistêmicas. Entretanto, ainda não há evidências científicas comprovando uma semelhança fisiopatológica consistente entre as doenças.

Visto isso, é necessário aprofundarmos no estudo sobre MIS-C, seu perfil epidemiológico, suas manifestações e o manejo clínico. O conhecimento da patologia prepara o profissional da saúde à se capacitar para a identificação, diagnóstico precoce e condução correta do caso. Dessa forma, o conteúdo deste trabalho visa esclarecer e difundir conceitos usados por diversos centros clínicos internacionais através de uma revisão literária.

2- MIS-C: CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO

Em abril de 2020, a Sociedade de Terapia Intensiva do Reino Unido publicou um alerta, para os pediatras e para os pais, sobre um aumento do número de casos de uma manifestação grave e potencialmente fatal, em crianças previamente hígdas caracterizada por uma síndrome Kawasaki Like ou síndrome do choque tóxico like, a MIS-C⁽⁴¹⁾. A partir de então, houve a necessidade de estabelecer critérios diagnósticos para qualificar o paciente como portador de MIS-C ou de outra condição patológica.

O Centro de Controle de Doenças Norte-americano (CDC) e Organização Mundial de Saúde (OMS), através da análise do compilado de casos registrados, definiram seus critérios de diagnósticos internacionalmente aceitos para MIS-C ^(7, 10).

De acordo com o CDC, podemos definir um caso de MIS-C, nos indivíduos que apresentem⁽¹⁰⁾:

- Idade menor que 21 anos
- Febre acima de 38,0 °C, ou relato de febre subjetiva, ambas com duração acima de 24 horas
- Evidência laboratorial de inflamação (aumento da proteína C reativa, da velocidade de hemossedimentação, fibrinogênio, procalcitonina, dímero-d, ferritina, desidrogenase láctica ou interleucina 6, neutrofilia, linfopenia e hipoalbuminemia)
- Evidência de doença clinicamente grave que necessidade de hospitalização, com envolvimento de 2 ou mais órgãos multissistêmicos (cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico);
- Nenhum diagnóstico alternativo plausível
- Evidência de infecção por SARS-CoV-2
-SARS-CoV-2 RT-PCR positivo OU

- Sorologia positiva OU
- Teste de antígeno positivo OU
- Contato com um indivíduo com COVID-19 nas 4 semanas anteriores ao início dos sintomas

Já a OMS, estipulou os seguintes critérios diagnósticos ⁽⁷⁾:

- Idade entre 0 a 19 anos
- Febre por ≥ 3 dias
- Pelo menos 2 sinais clínicos dos seguintes:
 - a) Erupção cutânea, conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação cutânea
 - b) Hipotensão ou choque
 - c) Disfunção cardíaca, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados ecocardiográficos ou elevação de troponina ou BNP)
 - d) Evidência de coagulopatia (TP ou TTPA prolongado ou D-dímero elevado)
 - e) Sintomas gastrointestinais agudos (diarreia, vômitos ou dor abdominal)
- Marcadores elevados de inflamação (proteína C reativa elevada, velocidade de hemossedimentação ou procalcitonina)
- Nenhuma outra causa de infecção, incluindo sepse bacteriana e síndrome de choque tóxico
- Evidência de infecção por SARS-CoV-2 em um dos:
 - SARS-CoV-2 RT-PCR positivo
 - Sorologia positiva
 - Teste de antígeno positivo
 - Contato com um indivíduo com COVID-19

Esses critérios possuem diferenças entre si. Entretanto, ambos consideram manifestações clínicas semelhantes, alterações laboratoriais com marcadores de inflamação e a mesma classificação de infecção por coronavírus.

Além da definição de um caso de MIS-C há também que diferenciar o caso clínico e excluir a possibilidade de ser patologias semelhantes, como um caso suspeito de MIS-C (PIMS-TS), ou sobreposição com a Doença de Kawasaki completa ou incompleta, e com a Síndrome do Choque da Doença de Kawasaki ⁽¹⁴⁾, conforme descrito na tabela a seguir.

	MIS-C associado à Covid-19	PIMS-TS	MIS-C associado à Covid-19	Doença de Kawasaki Completa	Doença de Kawasaki Incompleta	Síndrome do Choque da Doença de Kawasaki
Organização ou Publicação	OMS	Royal College of Pediatrics and Child Health	CDC	American Heart Association	American Heart Association	Kanegaye et al, ⁽¹¹⁾
Idade	0 - 19 anos	Crianças - sem idade especificada	<21 anos	Crianças - sem idade especificada	Crianças - sem idade especificada	Crianças - sem idade especificada
Principais características	Dois dos seguintes: A-erupção cutânea ou conjuntivite bilateral não purulenta ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos ou pés); B-hipotensão ou choque; C-características de disfunção do miocárdio, pericardite, valvulite ou anormalidade coronarianas (incluindo achados do ecocardiograma ou troponina elevada ou péptido natriurético tipo B); (D) evidência de coagulopatia (tempo de protrombina elevado, tempo de tromboplastina parcial, e dímeros D elevados); e (E) problemas gastrointestinais agudos (diarréia, vômito ou dor abdominal)	Disfunção única ou múltipla de órgãos (choque respiratório, renal, gastrointestinal, ou desordem neurológica)	Doença clinicamente grave que requer hospitalização; Envolvimento multissistêmico de dois ou mais órgãos (cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico, ou neurológico)	Quatro ou mais principais características clínicas: (A) eritema e rachaduras de lábios, língua de morango ou de mucosa oral e faríngea; (B) conjuntivite bilateral sem exsudato; (D) eritema e edema das mãos e pés em fase aguda e descamação periungueal subaguda (E) Linfadenopatia cervical	Duas ou três principais características clínicas ou um ecocardiograma a positivo	Características clínicas semelhantes à doença de Kawasaki e qualquer um dos seguintes: necessidade de expansão volêmica, uso de drogas vasoativas, ou transferência para unidade de terapia intensiva: hipotensão sistólica com base na idade, ou uma diminuição na pressão sistólica em 20% relacionado à pressão de base, ou sinais clínicos de pobre perfusão
Exclusão	Outra causa de inflamação microbiana	Qualquer outra causa microbiana	Outro diagnóstico plausível	---	---	Outra causa microbiana

Status em relação ao Coronavírus	-SARS-CoV-2 RT-PCR positivo -Sorologia positiva -Teste de antígeno positivo -Contato com um indivíduo com COVID-19 nas 4 semanas anteriores ao início dos sintomas	-SARS-CoV-2 RT-PCR positivo ou negativo	-SARS-CoV-2 RT-PCR positivo -Sorologia positiva -Teste de antígeno positivo -Contato com um indivíduo com COVID-19 nas 4 semanas anteriores ao início dos sintomas	---	---	---
----------------------------------	---	---	---	-----	-----	-----

Tabela (1): Definição de casos preliminares de MIS-C ⁽¹⁴⁾.

3- EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia dos pacientes que apresentaram MIS-C ainda não é bem definida. Até o momento, vários estudos retrospectivos publicados investigam, através da análise de prontuários de pacientes com MIS-C, a relação entre idade média das crianças acometidas, raça/etnia e comorbidades associadas.

Em um estudo com 58 pacientes, Whittaker, et al. analisou o perfil epidemiológico dos pacientes no estudo. A mediana de idade dos pacientes foi de 9 anos de idade. Das 58 crianças analisadas, somente 7 apresentavam comorbidades, sendo 3 com asma, 1 com neurodeficiência, 1 com epilepsia, 1 com traço falciforme e 1 com alopecia ⁽¹²⁾.

Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. relataram, em seu estudo, 21 pacientes com MIS-C. Entre eles, a média de idade era de 7,9 anos. Em relação à etnia, 57% desses pacientes apresentavam ascendência africana ou hispânica ⁽¹³⁾. Neste estudo, não foi citado dados sobre as condições de saúde prévia dos pacientes.

Pode-se considerar, então, que a idade média de acometimento da MIS-C é entre 7 e 9 anos. Apesar de grande parte dos pacientes de ambos estudos apresentarem ascendência africana ou hispânica, não há como afirmar que essa etnia tem influência sobre os quadros clínicos apresentados.

Em relação ao contato com o SarsCoV-2, Whittaker, et al. relatou que dos 58 pacientes analisados, 2 tiveram resultados positivos para RT-PCR para o coronavírus. Em relação ao exame sorológico, 40 pacientes apresentaram imunidade com Anticorpo IgG. Já no estudo realizado por Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al., 8 pacientes tiveram RT-PCR positivo para SarsCoV-2 e 19 apresentaram imunidade com Anticorpo IgG. Portanto, a maioria dos pacientes do estudo tiveram comprovação de infecção atual ou anterior pelo coronavírus, sugerindo ainda mais a associação da síndrome inflamatória em estudo com a Covid-19.

A correlação entre fatores genéticos com a complicação causada pelo coronavírus descrita como MIS-C ainda não está esclarecida. Entretanto, especula-se que pode haver forte relação entre os genes dos pacientes e a

expressão do SarsCoV-2, visto que, até então, não foi descrito nenhum caso de MIS-C na China, local de origem da Covid-19 ⁽¹⁴⁾.

A patologia ainda é uma descoberta recente para os pesquisadores e ainda há muito a ser explorado. Dessa forma, o perfil epidemiológico estudado reflete apenas uma parcela da população acometida. É necessário estudos mais aprofundados para definição de um critério específico deste perfil epidemiológico.

4- FISIOPATOLOGIA

O mecanismo fisiopatológico da MIS-C e os fatores que levam à sua manifestação na criança ainda é motivo de estudo. O caráter pós infeccioso, mais do que uma lesão causada pela replicação viral, é reforçada pelo fato de que grande parte das crianças apresentam teste molecular negativo e sorologia positiva para Covid- 19 no momento do diagnóstico.⁽¹⁴⁾

Para entender a fisiopatologia da MIS-C é necessário conhecer um pouco sobre como ocorre a infecção do coronavírus. O SARS-CoV-2 entra na célula através da ligação à enzima conversora de angiotensina 2, que é altamente expressa nas células pulmonares, alveolares, cardíacas, vasculares e do sistema imune ⁽¹⁴⁾. Embora esta seja uma patogênese ainda em estudo, evidências mostraram que há uma resposta imune inata desregulada, seguida por uma tempestade de citocinas e lesão endotelial que podem ser diretamente responsáveis por desempenhar um papel na manifestação clínica de casos graves da Covid-19 em adultos através de uma lesão pulmonar aguda responsável pela Síndrome da insuficiência respiratória aguda (SARA), além de uma falência múltipla de órgãos ^(17 - 26).

Os mecanismos complexos envolvidos na MIS-C ainda são incompreendidos. A hipótese mais provável analisada pelos pesquisadores é que há uma ativação desenfreada do sistema imune inato e adaptativo do hospedeiro. Essa ativação produz imunocomplexos responsáveis pela ativação da cascata do complemento promovendo uma secreção de citocinas pós-infecciosas, a exemplo da IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alfa. A principal consequência dessa atuação exacerbada do sistema imune é uma hiperpermeabilidade vascular, através de uma disfunção e dano endotelial. Além da disfunção endotelial, essa tempestade de citocinas é capaz de gerar uma diminuição da resistência vascular periférica, disfunção e dano miocárdica, enteropatia exsudativa, isquemia intestinal associada a fenômenos pró-coagulante e vasculite, níveis reduzidos de C3 e C4, hipoalbuminemia e hiponatremia, danos a múltiplos órgãos e choque. Esse conjunto de reações provoca uma série de inflamações pelo organismo, acometendo diferentes órgãos simultaneamente, verificando o caráter multissistêmico da MIS-C. ^(15, 16, 23)

A interleucina 6 é uma citocina pró-inflamatória, secretada pelas células T e pelos macrófagos com intuito de estimular a resposta imune e induzir o fígado a liberar proteínas de fase aguda. Na infecção pelo SARS-CoV2, essa interleucina apresenta uma resposta exacerbada que justificam o quadro de febre, linfopenia, elevação transaminases, desidrogenase láctica, D-dímero e ferritina.⁽¹⁴⁾

A probabilidade de uma predisposição genética e uma resposta adaptativa citotóxica, desencadeada pela ligação da proteína S mutante do SARS-CoV-2 (considerada um superantígeno) à molécula classe II do MHC e receptores de células T, também tem sido discutida. Isso pode explicar porque na China, onde toda a pandemia começou, não foi relatado nenhum caso de MIS-C ⁽¹⁴⁾.

A maioria dos pacientes apresentaram positividade para o anticorpo para SARS-CoV-2, entretanto, alguns pacientes divulgados na literatura apresentaram painel viral com RT-PCR positivo para o coronavírus no momento do início dos sintomas graves. Isso pode sugerir que, além de uma lesão indireta através de um estado hiperinflamatório, também há a possibilidade de uma lesão direta mediada pelo coronavírus.⁽⁴²⁾ Dolhnikoff, M. et al, em um relato de caso brasileiro, publicou, pela primeira vez, a existência comprovada de partículas virais compatíveis com a família Coronaviridae no tecido cardíaco em um paciente com infecção ativa documentada também por um RT-PCR *post-mortem*. A autópsia realizada na paciente descrita revelou miocardite, pericardite e endocardite com intensa inflamação difusa no tecido, além de necrose do miocárdio. Esses achados, associados com a presença documentada do coronavírus no tecido cardíaco da paciente, indicam que os efeitos diretos do SARS-CoV-2 no tecido cardíaco foram responsáveis pela miocardite e falência cardíaca ⁽⁴²⁾. Com isso, demonstra-se a contribuição da ação direta do vírus nos tecidos, além do estado hiperinflamatório, para o desenvolvimento da MIS-C.

5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA MIS-C

Por se caracterizar como uma síndrome inflamatória multissistêmica, os sintomas de MIS-C podem ser muito inespecíficos quando se pensa em um certo diagnóstico. São sinais e sintomas sistêmicos compatíveis com qualquer quadro inflamatório, dificultando um diagnóstico precoce. Especialmente no Brasil, onde há uma epidemia de dengue em voga e uma gama de doenças infecciosas prevalente, deve-se suspeitar de diversos diagnósticos diferenciais antes de definir o quadro.

Devido intensa expressão de IL-6, a febre $> 38,5^{\circ}\text{C}$ é o sintoma mais prevalente nesta síndrome e está presente em 100% dos casos descritos na literatura. As manifestações gastrointestinais como dor abdominal, náuseas, vômito e diarreia, também são muito frequentes, estando presentes em 90% dos casos relatados ⁽²⁸⁾.

É muito frequente a presença de manifestações cutâneas e mucosas, assemelhando os casos de MIS-C com a Doença de Kawasaki. Em 30-60% dos pacientes há o aparecimento de erupções cutâneas, conjuntivite bilateral não purulenta, alterações na mucosa oral (manchas hiperpigmentadas ou esbranquiçadas) e queilite ^(29, 30, 31).

Há também o acometimento do aparelho respiratório levando a uma dificuldade respiratória, taquipnéia e insuficiência respiratória. A tosse é um sintoma infrequente. Não é incomum a associação destes sintomas com um estado de choque no paciente e a oxigenoterapia pode ter importante influência no controle destes sintomas ^(29, 30, 31).

Cefaléia, letargia, confusão mental, sinais de irritação meníngeas são sintomas neurológicos presentes em 60% dos pacientes ^(29, 30, 31).

O acometimento renal é descrito em 38-70% dos casos. Há também relatos de insuficiência hepática em cerca de 20% e também a presença de derrame pleural, derrame pericárdico e ascite em 28-30% dos relatos ^(29, 30, 31, 32).

6. EXAMES COMPLEMENTARES

Pacientes com MIS-C necessitam de uma avaliação laboratorial ampla. A Sociedade Brasileira de Pediatria relata estudos nos quais todos os pacientes com diagnóstico de MIS-C apresentam parâmetros laboratoriais compatíveis com resposta inflamatória grave e lesão de órgãos. Recomenda-se, então, uma série de exames laboratoriais para obter uma avaliação completa do paciente com MIS-C. Esses exames incluem hemograma com plaquetas, urina tipo 1, eletrólitos e bioquímica completa, coagulograma completo com fibrinogênio, D-dímero, triglicérides, ferritina, troponina, pró-BNP, CK, sorologias, hemocultura, urocultura, coprocultura, cultura da orofaringe e painel viral respiratório, com pesquisa de SARS-CoV-2 por RT-PCR e sorologias. ⁽⁴¹⁾

O hemograma de um paciente com essa síndrome pode apresentar neutrofilia e linfopenia em 80-90% dos casos, anemia com alterações nos valores séricos de hemoglobina e do hematócrito em 70% dos casos, além de uma trombocitopenia em 30-80% dos casos relatados na literatura. ⁽²⁷⁾

Os níveis séricos de Proteína C reativa e ferritina também pode apresentar-se elevados, evidenciando uma resposta inflamatória no organismo. ⁽²⁷⁾

A avaliação de provas de coagulação deve ser solicitada e a presença da elevação de níveis de D-dímero e fibrinogênio são compatíveis com coagulopatias que podem estar presentes no paciente. ⁽²⁷⁾

A resposta inflamatória intensa e tardia após infecção por SARS-CoV-2 causa dano no miocárdio e, por isso, deve-se avaliar as enzimas cardíacas. Majoritariamente, a troponina e peptídeo natriurético cerebral (BNP) são detectados com valores elevados no sangue. ⁽²⁷⁾

Outros marcadores de dano tecidual, como desidrogenase láctica (LDH) (60%), alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) também apresentam concentrações séricas elevadas ^(27, 29, 30, 33, 34).

É importante também avaliar a função renal do paciente através dos níveis de creatinina e uréia séricas, que podem estar elevados.

Embora MIS-C seja um quadro exclusivamente inflamatório, para fins de diagnóstico, deve-se solicitar culturas antimicrobianas de amostras sanguíneas e

urinárias para descartar presença de infecção bacteriana. Em muitos protocolos, a conduta é iniciar, no momento do atendimento inicial, uma antibioticoterapia empírica. Caso seja descartada a existência de infecção bacteriana, deve-se interromper o uso do antibiótico ⁽¹⁴⁾.

A tabela abaixo resume os principais exames laboratoriais a serem solicitados.

Hemograma com Plaquetas	Urina Tipo 1	Eletrólitos	Triglicérides
Hemocultura	Urocultura	Cultura de Orofaringe	Coprocultura
Desidrogenase Lática	IL-6	PCR	RT-PCR e Sorologia para SarsCoV-2
pró-BNP	Troponina	Albumina	Ferritina
Uréia	Creatinina	AST	ALT
Gasometria Arterial	Coagulograma completo	D-dímero	Fibrinogênio

Tabela (2): Principais exames laboratoriais a serem solicitados na MIS-C.

Exames de imagem também possuem grande valia para a conduta e seguimento do caso de MIS-C. Ecocardiogramas realizados em pacientes com MIS-C revelaram disfunção ventricular esquerda em 50-60% dos pacientes, além de anomalias da artéria coronária, insuficiência mitral e derrame pericárdico ⁽²⁷⁾.

A radiografia de tórax não mostrou alterações significativas na maioria dos pacientes estudados. Entretanto, a presença de derrame pleural, consolidação lobares e atelectasias foram descritas em alguns pacientes. Na tomografia computadorizada do tórax os achados foram semelhantes aos da radiografia, embora alguns pacientes apresentaram padrão nodular ou em vidro fosco, compatíveis com infecção por coronavírus ⁽²⁷⁾.

No aparelho abdominal, a tomografia e ultrassonografia revelaram líquido livre na cavidade abdominal, linfadenopatia mesentérica e edema de parede da vesícula biliar, sugerindo proximidade com a suspeição de manifestações clínicas compatíveis com um abdome agudo cirúrgico ⁽²⁷⁾.

7. MANEJO CLÍNICO

Até o momento, não há diretrizes específicas para o manejo da MIS-C. Várias organizações têm adotado protocolos próprios para o atendimento desses pacientes com base em protocolos já existentes para manejo de sintomas específicos, da Doença de Kawasaki e até mesmo protocolos estabelecidos para tratamento da Covid-19 em adultos ⁽¹⁴⁾.

A Sociedade Brasileira de Pediatria publicou uma nota de alerta orientando os médicos brasileiros a estarem capacitados para atuar no diagnóstico precoce e direcionamento quanto às possibilidades terapêuticas que podem ser adotadas. O atendimento inicial, manutenção da estabilidade hemodinâmica do paciente e o uso de imunoglobulinas são as principais recomendações da Sociedade.⁽⁴¹⁾

Foi relatado algum benefício em iniciar terapia antirretroviral com Rendesivir em casos graves de infecção por SARS-CoV-2 em adultos, com redução do tempo de doença⁽³⁵⁾. O Rendesivir é um antiviral capaz de inibir a replicação ativa do vírus na fase aguda da doença. Embora na maioria dos casos o desenvolvimento da MIS-C tem se mostrado como pós-infeccioso, com PCR negativo, alguns dos casos relatados na literatura mostraram infecção aguda pelo SARS-CoV-2 através da detecção molecular por RT-PCR. Nesses pacientes, a infecção viral produz uma intensa replicação do RNA viral no hospedeiro, ampliando a resposta inflamatória, e o uso do Rendesivir poderia ser considerado⁽¹⁴⁾. Entretanto, essa abordagem ainda é controversa na comunidade médica.

7.1. ATENDIMENTO INICIAL

Durante um atendimento médico, ao suspeitar-se de um caso de MIS-C, deve-se proceder conforme as manifestações do paciente. Se o paciente em questão apresentar critérios de definição compatíveis com o diagnóstico de MIS-C e ele se apresentar estável hemodinamicamente e com condições clínicas que não necessitam de intervenção imediata, deve-se adotar medidas sintomáticas e

iniciar-se investigação laboratorial para obter maiores esclarecimentos da real condição do paciente, se há ou não necessidade de internação hospitalar e otimizar as condutas médicas já iniciadas.⁽⁴¹⁾

Entretanto, se o paciente estiver com apresentações graves e incompatíveis com uma estabilidade hemodinâmica e vital, é necessário iniciar uma conduta intervencionista de forma imediata para depois prosseguir com investigações aprofundadas do caso.⁽⁴¹⁾

O atendimento inicial do paciente com MIS-C visa sua estabilização hemodinâmica. É indispensável um exame físico minucioso e completa avaliação dos sinais vitais. Pacientes hipotensos e que apresentarem sinais de choque devem receber expansão volêmica vigorosa com cristalóides, preferencialmente Ringer Lactato. Esses pacientes necessitam de uma monitorização contínua ^(14, 36).

A hipotensão nesses pacientes costuma se apresentar de forma refratária à reposição volêmica. Nesses casos, deve-se adicionar drogas vasoativas. A droga de primeira linha para a população pediátrica é a adrenalina, entretanto, se o paciente não apresentar melhora, pode-se considerar uso de noradrenalina ^(14, 37, 38).

Outra droga passível de uso na hipotensão em terapias intensivas é a dobutamina, essa droga é preferencialmente escolhida em casos de dano miocárdico severo, pois ela apresenta um efeito inotrópico seletivo. Pacientes com disfunção miocárdica apresentam restrição à intensa reposição volêmica, dessa forma, o uso da dobutamina é importante para evitar excesso de líquidos no paciente ^(37, 38).

Além da hipotensão, alguns pacientes podem necessitar de auxílio na manutenção de uma via aérea e auxílio de oxigenação por máscara não reinalante ^(14, 33, 37, 39). Entretanto algumas crianças podem necessitar de suporte ventilatório (ventilação mecânica), não por doença pulmonar, mas sim pela situação de gravidade, choque cardiogênico, instabilidade hemodinâmica.

7.2. TERAPIA IMUNOMODULADORA

A MIS-C é uma doença mediada por uma resposta inflamatória exacerbada e descontrolada. Dessa forma, drogas que atenuem essa inflamação sistêmica tem um importante papel no tratamento desses pacientes, juntamente com um suporte clínico intensivo.⁽¹⁴⁾

Em um recente ensaio da revista RECOVERY no Reino Unido, foi evidenciado que a dexametasona pode reduzir a mortalidade em um terço nos pacientes que necessitam de ventilação mecânica por complicações no sistema respiratório. Baixas doses de dexametasona podem ser benéficas em reduzir a resposta imune e a inflamação nesses pacientes⁽¹⁴⁾.

Outros esteróides, como metil-prednisolona ou prednisolona foram popularmente usados no tratamento de MIS-C. Entretanto, ainda há a necessidade de realizar-se estudos prospectivos sobre os reais benefícios e doses adequadas para esta patologia ⁽⁴⁰⁾.

A Gamaglobulina endovenosa, um importante imunomodulador, pode ser considerada para pacientes que preencham critérios para síndrome de Kawasaki ou choque tóxico, na dose de 2g/kg/dose única nas primeiras 24 horas, conforme orientação da Sociedade Brasileira de Pediatria.⁽⁴¹⁾ A ação da gamaglobulina ajuda a atenuar a hiperinflamação desenfreada da MIS-C, revelando uma importante melhora clínica do paciente.

O uso de ácido acetil-salicílico (AAS) em dose anti-inflamatória (80-100mg/kg/dia), assim como a gamaglobulina, também deve ser considerado em pacientes que preencham critérios para síndrome de kawasaki.⁽⁴¹⁾ Todos os pacientes relatados em uma série de casos citada pela Sociedade Brasileira de Pediatria foram medicados com AAS e gamaglobulina e apresentaram melhora clínica satisfatória ⁽⁴¹⁾.

Outros agentes imunomoduladores podem ser usados para controle dessa hiperinflamação. Como a MIS-C apresenta muita semelhança com a Doença de Kawasaki, muitos centros médicos estão optando por usar infliximabe (fator de necrose antitumoral), tocilizumabe (antagonista de IL-6) e anakinra (antagonista do

receptor de IL-1) como possibilidade terapêutica. Ainda não há consenso sobre qual dessas drogas é a mais eficaz e nem sobre as dosagens recomendadas para o tratamento. A escolha em qual medicamento a ser utilizada está baseada na disponibilidade do serviço ou no painel de citocinas apresentado pelo paciente ⁽¹⁴⁾. Ensaio clínicos randomizados estão sendo desenvolvidos ao redor do mundo para tentar estabelecer um consenso quanto à essas medicações.

7.3. PREVENÇÃO E MANEJO DE COAGULOPATIAS

A coagulopatia tem se mostrado uma complicação frequente e importante na população adulta e pediátrica acometida com Covid-19 em sua forma grave. Ainda não se sabe exatamente o mecanismo envolvido nessa coagulopatia, entretanto, é evidente que a terapia anticoagulante profilática com heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular é muito eficaz no manejo dessa complicação ⁽¹⁴⁾.

Na população pediátrica, a aspirina é um antiplaquetário muito usado para prevenção de trombose na Doença de Kawasaki e tem sido muito empregada também no tratamento da MIS-C. A aspirina é feita até que um ecocardiograma indique ausência de aneurismas e lesões persistentes nas artérias coronárias ⁽¹⁴⁾.

A dose das medicações anticoagulantes para tratamento profilático da MIS-C ainda não estão definidas. Um bom parâmetro para avaliar a eficácia da terapia de anticoagulação é a dosagem seriada de D-dímero ⁽¹⁴⁾.

Assim como no uso dos imunomoduladores, estudos prospectivos específicos devem ser feitos para determinar a melhores doses e medicações para anticoagulação na MIS-C.

8. ACOMPANHAMENTO APÓS ALTA HOSPITALAR

A população pediátrica acometida com MIS-C requer, frequentemente, cuidados intensivos e tratamentos agressivos. Entretanto, a maioria dos pacientes apresentam um desfecho positivo e com melhora clínica.⁽⁴¹⁾

Após estabilização clínica com a ausência de febre e hipotensão, diminuição dos marcadores inflamatórios e respiração sem auxílio de oxigênio suplementar, o paciente pode receber alta e fazer um acompanhamento ambulatorial precoce com avaliação conjunta de pediatras especialistas em infectologia, reumatologia e cardiologia.⁽⁴¹⁾

O desfecho da MIS-C ainda não está esclarecido. Não se sabe ao certo se os pacientes podem apresentar sequelas após recuperação do quadro clínico. A incidência de aneurismas de artérias coronárias que podem persistir após a alta do paciente ainda não está esclarecida. Arritmias e lesões de condução elétrica no miocárdio também podem ser possíveis sequelas apresentadas por esses pacientes⁽¹⁴⁾.

É indispensável que essas crianças recebam suporte ambulatorial com cardiologistas, reumatologistas e hematologistas para seguimento dessas possíveis lesões⁽¹⁴⁾.

Mais uma vez, é necessário estudos prospectivos para identificar as sequelas dos pacientes portadores de MIS-C.

9. CONCLUSÕES

A Covid-19 ainda é um mistério a ser desvendado. Com sua rápida e intensa disseminação no mundo e a variedade de manifestações fisiopatológicas e clínicas, o esclarecimento acerca dessa patologia ainda é incerto. Diversos estudos estão em andamento ao redor do mundo e muito ainda tem a ser descoberto.

A MIS-C é uma complicação aguda e severa, potencialmente associada à uma infecção prévia por Covid-19. Não se sabe ao certo os fatores envolvidos na epidemiologia, patogenia, fatores de risco e associação genética. Entretanto, diversos relatos de casos na Europa, Ásia, América do Norte e América Latina chamaram a atenção para uma semelhança entre sintomas apresentados por manifestações graves da MIS-C com outras doenças, a exemplo da Doença de Kawasaki. Dessa forma, tratamentos empíricos baseados nos protocolos dessas outras patologias inflamatórias estão sendo empregados nos grandes centros enquanto ainda não há o estabelecimento de um protocolo específico para MIS-C.

Além da definição de um protocolo de tratamento para MIS-C, uma questão muito importante que ainda precisa ser avaliada é em relação a gravidade da progressão da doença, especialmente no que se refere às sequelas do aparelho cardiovascular. Evidentemente, o aneurisma de artérias coronárias é uma manifestação frequente nessa inflamação multissistêmica. É essencial que seja feito um acompanhamento ambulatorial com todos os pacientes para encontrar uma possível causa para essa afecção.

A predisposição genética também é um quesito que pode apresentar muita influência na MIS-C. Possivelmente há um forte fator associado à etnia e o desenvolvimento do estado hiper inflamatório descrito, visto que não há nenhum relato descrito de MIS-C na China, epicentro do coronavírus.

Apesar do grande desconhecimento envolvendo a fisiopatologia, fatores de risco, e sequelas da MIS-C, um fator importante está sendo previsto: a maioria das crianças apresentaram melhora com o tratamento empregado. O uso dos imunomoduladores e o suporte clínico adequado para o paciente parece ter boa eficácia na recuperação desses pacientes. Entretanto ainda há a necessidade de

estudos prospectivos para guiar a dose e a escolha correta das medicações empregadas.

Os relatos científicos disponíveis na literatura apresentam informações muito relevantes para a comunidade médica a respeito da MIS-C. Essa ainda é uma patologia nova e que apresenta uma importância significativa na população infantil. Embora ainda haja a necessidade da realização de muitos estudos para definição completa dessa patologia, as informações disponíveis são suficientes para capacitar o médico assistente à identificar e tratar um paciente grave.

10. REFERÊNCIAS

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 209. World Health Organization.
https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200816-covid-19-sitrep-209.pdf?sfvrsn=5dde1ca2_2. Publicado no dia 16 de agosto de 2020.
2. Patrick GT Walker, Charles Whittaker, Oliver Watson et al. The Global Impact of COVID-19 and Strategies for Mitigation and Suppression. WHO Collaborating Centre for Infectious Disease Modelling, MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, Abdul Latif Jameel Institute for Disease and Emergency Analytics, Imperial College London (2020)
3. Government of Canada. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): epidemiology update. <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/epidemiological-summary-covid-19-cases.html> .
4. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19. <https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/COVID-19.html> .
5. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2020; 41: 145–51 (in Chinese).
6. Government of Pakistan. Pakistan cases details. <http://covid.gov.pk/stats/pakistan>
7. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19.
<https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

8. Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr* 2020; 10: 537–40.
9. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, et al. SARS-CoV-2-induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: a novel COVID phenotype in children. *Pediatrics* 2020. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1711>
10. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome. 2020. <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>
11. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics* 2009; 123: e783–89.
12. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; published online August 28, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>.
13. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020; 369: m2094.
14. Li Jiang, Kun Tang, Mike Levin, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020; Published online August 17, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4)
15. Park S, Youngmin L, Hong Kim J. Relação entre nível de sódio sérico e anormalidade da artéria coronária na doença de Kawasaki. *Coreano J Pediatr*. 2017; 60 (2): 38-44.

16. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Infecção de células endoteliais e endotelite em COVID-19. *Lanceta*. 2020; 395 (10234): 1417-8.
17. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631–37.
18. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
19. Hedrich CM. COVID-19—considerations for the paediatric rheumatologist. *Clin Immunol* 2020; 214: 108420.
20. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102537.
21. Atkin-Smith GK, Duan M, Chen W, Poon IKH. The induction and consequences of influenza A virus-induced cell death. *Cell Death Dis* 2018; 9: 1002.
22. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* 2020; 214: 108393.
23. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020; 395: 1517–20.
24. Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 2020; 55: 102763.
25. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med* 2020; 9: 1417.

26. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417–18.
27. Noda Albelo, Amauri Lázaro et al . Síndrome inflamatório multisistêmico em niños asociado a COVID-19. *Rev Cubana Pediatr, Ciudad de la Habana , v. 92, supl. 1, e1202, 2020. Disponible en <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000500017&lng=es&nrm=iso>. accedido en 10 sept. 2020. Epub 20-Jul-2020.*
28. Tullie L., Ford K., Bisharat M., Watson T., Thakkar H., Mullassery D, et al. Características gastrointestinais em crianças com COVID-19: uma observação de apresentação variada em oito crianças. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; (20): 30165-6.
29. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. Um surto de doença semelhante a Kawasaki grave no epicentro italiano da epidemia de SARS-CoV-2: um estudo de coorte observacional. *Lanceta*. 2020; 395: 1771.
30. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, Bell M, Smith K, Pershad J, et al. COVID-19 grave em crianças e adultos jovens em Washington, DC: Região Metropolitana. *J Pediatr*. 2020; (20): 30581-3.
31. Mahase E. Covid-19: Casos de síndrome inflamatória em crianças surgem após alerta urgente. *BMJ*. 2020; 369: 1990.
32. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Insuficiência cardíaca aguda na síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) no contexto da pandemia global de SARS-CoV-2. *Circulação*. 2020; 120,0: 48360.
33. Riphagen S, Gomez X, González-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. choque hiperinflamatório em crianças durante a pandemia de COVID-19. *Lanceta*. 2020; 395: 1607.

34. Jones VG, Mills M, Suárez D, Hogan CA, Yeh D, Segal B, et al. COVID-19 e doença de Kawasaki: Novo vírus e novo caso. *Hosp Pediatr*. 2020; 10 (6): 537-40.
35. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—preliminary report. *N Engl J Med* 2020; published online May 22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
36. Levin M, Cunningham AJ, Wilson C, et al. Effects of saline or albumin fluid bolus in resuscitation: evidence from re-analysis of the FEAST trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 581–93.
37. Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care* 2020; 10: 69.
38. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020; 48: e440–69.
39. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: a case series. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020; 9: 393–98.
40. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19—preliminary report. *N Engl J Med* 2020; published online July 17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
41. Sociedade Brasileira de Pediatria. Nota de Alerta: Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. 20 de Maio de 2020. Disponível em <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/sindrome-inflamatoria-multissistemica-em-criancas-e-adolescentes-provavelmente-associada-a-covid-19-uma-apresentacao-aguda-grave-e-potencialmente-fatal/>

42. Dolhnikoff, M., Ferranti, J. F., Monteiro, R. A. A., et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome, *The Lancet*. Published online August 20, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30257-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30257-1)